

Venöz Tromboz İle İlişkili Risk Faktörleri

THE RISK FACTORS RELATED TO VENOUS THROMBOSIS

Yavuz BAYKAL*, Gülsüm ÖZET**, Fikri KOCABALKAN***

* Doç.Dr.,GATA İç Hastalıkları BD,
** Dr.,Ankara Numune Hastanesi,
*** Dr.,GATA İç Hastalıkları BD, ANKARA

Özet

Her yıl bin kişide bir kişi venöz tromboza maruz kalmaktadır. Tromboz eğilimini artırdığı bilinen risk faktörleri genetik, kazanılmış veya bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. Bu risk faktörlerinin bir çoğuna oldukça sık rastlanılmakta olup bunlardan bazıları son zamanlarda tanımlanmıştır. Bunlar; FV Leiden ile aktive edilmiş Protein-C'ye direnç, hiperhomosisteinemi, yüksek F VIII düzeyi gibi genetik, cerrahi ve malignite gibi kazanılmış risk faktörleridir. Bu risk faktörleri kombinasyonlar gösterdikleri zaman tromboz riski de artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tromboz, Risk faktörleri

T Klin Tıp Bilimleri 1999, 19:236-241

Summary

Annually, several individuals are affected by venous thrombosis. Risk factors that are known to increase the risk of thrombosis may be either genetic or acquired, or have combined origin. Many of these risk factors are very frequent, among which several have been recently identified, such as resistance to activated protein C by factor V Leiden, hyperhomocysteinemia, high levels of factor VIII, as well as acquired risk factors, such as surgery and malignancies. When more than one of these risk factors are present simultaneously the risk of thrombosis is increased.

Key Words: Thrombosis, Risk factors

T Klin J Med Sci 1999, 19:236-241

Trombozun fizyopatolojisini belirleyen etkenler Virchow triadı adı verilen damar duvarı anormallikleri, kan akımında staz ve kanın pıhtılaşma eğiliminin artması gibi değişikliklerdir. Ancak bu mekanizmaların tamamen normal olduğu durumlarda da tromboz gelişebilir. Trombozla seyreden durumların çoğu kazanılmıştır. Kalıtsal tromboz nedenlerinin ise bir kısmının nedeni anlaşılabilmiştir. Ancak son yıllarda kalıtsal trombotik hastalıkların patofizyolojisi ile ilgili gelişmeler oldukça iyi tanımlanmıştır.

Trombotik hastalıklar: Tromboz eğilimini arttıran edinsel nedenler arteriyel ve venöz olarak iki grup altında incelenebilir. Venöz tromboz nedenlerinin hemen hemen hepsinin ortak yanı, kanın

damar içerisinde durağanlaşması ile ilişkili olmasıdır. Arteriyel tromboza neden olan durumlarda ise özellikle damar endotelinin zedelenmesinin önemli rolü vardır. Altta yatan patofizyolojiye göre sınıflandırıldığında damar endoteli bozuklukları ve kan akışkanlık bozuklukları başta gelen nedenlerdir. Trombosit, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistem anormallikleri de tromboz eğilimini arttıran diğer nedenler arasındadır. Edinsel trombotik hastalıklar genellikle birden çok mekanizma ile ortaya çıkarlar. Protein C ve bunun ko-faktörü protein S önemli bir doğal antikoagulan mekanizmayı oluşturur. Protein C, K vitaminine bağımlı bir zimojendir ve trombinin trombomoduline bağlanması ile aktive edildiğinde endotel üzerinde aktive edilir (1). Son zamanlarda endotelial protein C ve aktive edilmiş protein C reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptöre Protein C'nin bağlanması trombin-trombomodulin kompleksi yoluyla protein C aktivasyonunu artırır. Aktif protein C ve bunun ko-faktörü protein S, F Va ve F VIII'a'yı inaktive eder ve böylece trombin

Geliş Tarihi: 19.11.1997

Yazışma Adresi: Dr.Yavuz BAYKAL
GATA İç Hast. BD
Etlik, ANKARA

oluşumu azalır. Hem protein C hem de protein S genetik defektleri FV mutasyonları ile birlikte ve homozigotlarda tromboz riskini arttırmaları.

Tromboza neden olan genetik anomalilerin sıklığı: Venöz tromboz için sadece 7 anormallik genetik risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunlar; protein C, protein S ve antitrombin III yetmezliği, disfibrinojenemi, APC direncine neden olan F V Leiden mutasyonu, protrombin gen 20210 alleli ve hiperhomosisteinemi (2). Protein-C ve antitrombin III yetersizliğinin sıklığının hesaplanması için yaklaşık 10.000 kan vericide çalışma yapılmıştır. Buna çalışmaya göre Protein-C yetersizliğinin sıklığı 1/500, tip I antitrombin III eksikliği sıklığı ise 1/5000 bulunmuştur. Aktif protein-C direnci ve faktör V Leiden sıklığı beyaz ırkta %3-7 arasında bulunurken, siyah ırkta ise çok nadirdir. Seçilmiş hasta gruplarında Protein-C, Protein-S ve antitrombin III yetersizliği sıklığı %5-10 arasındadır. Aktif protein-C direnci, herediter trombozuların %50'den daha fazlasında görülmüş olup herediter trombozun en önemli sebebidir. APC direnci, protrombin genindeki polimorfizm seçilmeden yapılmış trombozlu hastaların %6'sında, ailesinde tromboz olanların ise %18'inde bulunmuştur. Dolayısıyla protrombin genindeki polimorfizm trombotik risklerin artışıyla yakından ilişkilidir.

Protein-C yetersizliği: Protein-C, K vitamini bağlı bir protein olduğu için K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı ve warfarin kullanımı ile plazma düzeyi azalır. Akut DIC, nefrotik sendrom ve kronik böbrek yetmezliğinde eksikliği gelişebilir (3). Kalıtsal protein-C eksikliği otozomal dominant geçer ve iki tipi vardır. Tip I'de hem antijen hem de aktivite azalmıştır ve CRM- tip olarak bilinir. Tip II'de ise antijenik protein C miktarı normal fakat protein C molekülü bozuk ve işlevsizdir ve buna da CRM+ tip adı verilir. Heterozigot Protein C yetersizliği olanlarda tromboz riski, yetersizliğin tipine bakılmaksızın artar. Protein-C yetersizliği olan aile üyelerinde venöz tromboz riski 40 yaşından itibaren 8-10 kat artış göstermektedir. Kalıtsal yetmezlik üç klinik sendromla kendini belli etmektedir. Bunlar; geç adolesan döneminde tekrarlayan derin ven trombozu ve akciğer embolileri, warfarine bağlı deri nekrozları ve yeni doğan purpura fulminansıdır. Plazma düzeyinin %65'in

altına düşmesi tromboz riskini artırır. Protein-C eksikliği olanlara heparin verilmeden warfarin verilirse, Protein C'nin ömrünün K vitaminiye bağlı faktörlere göre daha kısa olması nedeni ile Protein C düzeyinin daha hızlı azalmasına bağlı olarak deri nekrozu ortaya çıkar(4).

Protein-S yetersizliği: Edinsel olarak K vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı, dissemine intravasküler koagulopati (DİC), kronik böbrek yetmezliği, warfarin kullanımı ve oral kontraseptif kullananlarda plazma düzeyi azalır. Kalıtsal şekli otozomal dominanttır ve üç tipi vardır. Tip I'de total ve serbest protein-S antijeni ve aktivitesinde azalma, Tip II'de fonksiyonel defekt ve Tip III'de düşük serbest protein-S konsantrasyonu vardır(5). Tip I ve III aynı genotipin, fenotipik varyasyonları olarak kabul edilmektedir. Protein S yetersizliği ile tromboz arasında bir ilişki kurulamamışsa da venöz trombozlu hastaların çoğunda protein S yetersizliği saptanmıştır. Homozigot eksikliğinde yenidoğan purpura fulminansı, yüzeysel tromboflebit, derin ven trombozu (DVT) ve akciğer embolisi gelişebilir (6).

Antitrombin III yetersizliği: Antitrombin, trombin inhibitörü olarak koagülasyon sisteminde önemli bir fizyolojik rol oynar ve F Xa, F IXa, ve F XIa gibi diğer serin proteazları da inhibe eder. AT-III, F VIIa-doku faktörü kompleksinin ayrılmasını hızlandırarak F VIIa'nın fizyolojik inhibisyonunda önemli rol oynar. Edinsel yetersizlikte dissemine intravasküler koagülopati, iliofemoral tromboz, akciğer embolisi ve bacak trombozları gelişebilir. Derin ven trombozu ya da akciğer embolisi olan vakaların %70'inde antitrombin III eksikliği görülürse de bunların çoğunun tüketim nedeniyle olduğu kabul edilmektedir (7). Nefrotik sendrom vakalarında da idrarla kayba bağlı olarak eksiklik görülebilir. Plazma düzeyleri kronik hepatit vakalarında da azalmıştır. Kalıtsal vakaların çoğu heterozigot olup geçiş otozomal dominanttır ve bu durumda molekülün hem antijen miktarı hem de aktivitesi birlikte azalmıştır. Antitrombin III eksikliğinin klinik semptomları protein C ve S'nin klinik semptomlarına benzerdir. Tip I'de düşük fonksiyonel ve immünolojik AT III, Tip II de variant AT III söz konusudur. Bu varyant şekiller: RS (reaktif bölge üzerine etkili), HBS (heparin bağlayıcı bölge üzerine etkili) ve PE (pleitropik etkili)'dir. Her iki-

sinde de trombositoz saptanmıştır (6). Ancak Tip II'de sadece homozigot olanların bir kaçında tromboza rastlanmıştır. Antitrombin III yetersizliği protein C ve S yetersizliğinden daha ciddidir. Tromboz genç yaşlarda oluşabilir ve olguların %50'sinde ilk trombotik olay 25 yaşından öncedir ve genellikle tekrarlayan trombozlar şeklinde görülür (4,9).

Aktif protein C (APC) direnci: APC, koagülasyon yolunun down regulasyonuna neden olarak membrana bağlı F Va ve F VIIIa'yı inhibe eder. Bu reaksiyonlarda protein S ve intakt F V APC'ye ko-faktör olarak fonksiyon görürler. Protein C, protein S ve AT III 'ün kalıtsal yetmezlikleri son zamanlara kadar ailevi trombozun en önemli genetik nedeniydi. Bunlar trombozlu hastaların %5-10'undan daha azında bulunmaktadır. Kalıtsal APC direnci venöz trombozlu hastaların %40'ında bulunur ve F V geninde tek bir nokta mutasyonu ile oluşur (10). APC direncinin klinik bulguları protein C, protein S ve AT III yetmezliğine benzerse de derin ven trombozu daha sık, pulmoner emboli daha seyrek-tir. APC direncine venöz bacak ülserli hastalarda daha yüksek rastlanılmasına rağmen trombotik olaylar daha azdır. Kalıtsal APC direnci arteriyel tromboz vakalarında önemli bir risk faktörü değilse de genç yaşta akut myokard infarktüsü geçiren vakalar vardır. F V'i kodlayan gendeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan şekil F V Leiden olarak bilinir. Bu defekt pıhtılaşma faktörü V ile olan anormallikle beraberdir ve bu mutasyon büyük oranda APC direncinden sorumludur. En sık görülen kalıtsal tromboz nedeni olup, APC direnci olan vakaların %95'de bunun nedeni F V Leiden'dir. APC direnci herediter trombozun diğer şekillerinden daha sık görülür. Ortalama olarak olguların %25'inde ilk tromboz 50 yaştan önce görülür ve bu protein C yetersizliğine göre daha az bir risk teşkil eder (11).

Faktör II (protrombin) 20210 G-A: Protrombin genindeki defekte bağlı olan bu olguların sıklığı trombozlu hastalarda %6.2 iken, sağlıklı olgularda %2.3'dür. Sık görülen bir risk faktörü olarak düşünülürse de Protein-C, Protein-S, Antitrombin III ve Faktör V düzeyi yetersizliklerine göre daha az bir tromboz riski taşır (12). Protrombindeki polimorfizme bağlı olarak ortaya çıkan tromboz riski protrombin düzeyleri ile direkt ilişkili olup

düzey 115 IU/dL'nin üstünde ise derin ven trombozu riski iki kat artmaktadır.

Hiperhomosisteinemi: Homosistein artışının trombotik hastalıklar için riski arttırdığı gösterilmesine rağmen homosisteinin kendisinin bu durumdan sorumlu olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Yapılan çalışmalar sonucu 18.5 birim/L üzerindeki plazma düzeylerinde risk 2.5 kat artarken, 20 birim/L'deki düzeyde risk 3-4 kat artar (13). Juvenil trombozlu hastalarda yüksek oranda hiperhomosisteinemi sıklığı kaydedilmiştir. İlk atak 40 yaşından önce görülür ve ayrıca bunlarda tekrarlayan trombotik olay riski de yükselmiştir (14). Hiperhomosisteinemi'nin birçok nedeni vardır. Genetik ve çevresel en sık görülen neden düşük vitamin alımıdır. Özellikle B₆, B₁₂ ve folik asit önemlidir. Daha sık olarak ise metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) genindeki varyasyonlarda, özellikle de termolabil enzimi olan tiplerde, homosistein sentezi seviyelerinde orta düzeyde bir yükselme saptanmıştır (15,16). Şaşırtıcı olan ise homozigotlarda venöz tromboz riskinde bir artış görülmemesi ve folat düzeyleri normal iken, hiperhomosisteinemi'nin kendisinin tromboza neden olmamasıdır. Homosistein düzeyleri diğer risk faktörlerinden etkilenirse de hiperhomosisteinemi yine de trombozun etiyolojisinde önemlidir.

Homosisteini sistationine katabolize eden sistationin sentetazın (SS) homozigot eksikliğinde, homosisteinin plazma seviyeleri çok yüksektir ve idrarla çok yüksek oranda itrah edilir. Bu kişilerde zeka geriliği, iskelet anomalileri, ektopi lentis, arteriyel vasküler hastalıklar ve venöz tromboz görülmekte olup, sıklık 1/335.000 doğumdur. Özellikle venöz tromboz riski hiperhomosisteinemde, hiperhomosistinüriye göre daha yüksektir (17). Ancak Protein-C'nin homozigot yetersizliği kadar sık değildir. Homosistein iki yolla metabolize olmakta olup bunlardan biri; vitamin B₁₂'e bağlı SS vasıtasıyla sisteine transsülfürasyon, diğeri de B₁₂ ve folik asit'e bağlı yolla metionin oluşturan remetilasyondur. Bu yol metionin sentetaz tarafından kontrol edilir. Hiperhomosisteinemi; hem sentezi ile ilgili basamaklardaki bozukluklar, hem de koenzim aktivitesi gösteren vitaminler ile ilgili defektlere bağlıdır. Oysa ki, homosistinüri homosisteinin transsülfürasyonundaki homozigot defekte bağlıdır. Heterozigot SS yetmezliği hiperhomosisteineminin nadir bir sebebidir. Son zamanlarda MTHFR enzi-

mindeki defektlerin uygunsuz remetilasyonuna bağlı olarak homosistein düzeyinin yükselmesine neden olduğu tespit edilmiştir. Homozigot MTHFR yetmezliğinde, eğer enzim aktivitesi yoksa, ağır bir homosisteinüri görülür. Bu durum homosisteinüri olguların %10'unu oluşturur ve homozigot Protein-C yetmezliğine göre daha nadirdir.

Faktör VIII yüksekliği: F VIII düzeyleri 150 Iu/dL üzerinde olanlarda, 100 Iu/dL olanlara nazaran tromboz riski 6 kat fazladır. Kan grubu ve vWF, Faktör VIII'in konsantrasyonlarının güçlü determinantları olup ayrıca, DVT için de risk faktörleridir. Özellikle O kan grubundan olmayanlar, O kan grubundan olanlara göre 2 kat daha fazla riske sahiptir. Tromboz riski vWF düzeyi 150 Iu/dL olanlarda, 100 Iu/dL olanlara nazaran 3 fazladır (18). Kan grubu ve vWF Faktör VIII düzeyini etkileyerek risk yaratırlar, çünkü Faktör VIII düzeyi normal ise O dışı kan grubu ve yüksek vWF düzeyleri risk oluşturmayacaktır. Son zamanlarda trombozlu hastalardaki FVIII düzeyleri yüksekliğinin sentez artışına bağlı olduğu, akut faz reaksiyonu ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Yüksek F VIII düzeyleri trombozun en önemli nedenlerinden biridir(19). Toplumun %11'inde tespit edilen 150 Iu/dl üzerindeki F VIII düzeylerine sahip kişilerde risk 6 kat artmıştır. Toplumdaki DVT'lu olguların %35'de F VIII düzeylerinde artış saptanırken, Protein-C eksikliği ise sadece %3 oranında bulunmuştur.

Antifosfolipid antikorlar: Hiç bir nedene bağlı olmaksızın serumda bu antikorların pozitif olduğu vakalar primer antifosfolipid sendromu (APS) olarak bilinir ve tekrarlayan düşükler, trombotopeni, nörolojik ve kardiyovasküler bozukluklar yanında arteriyel ve venöz trombozlarla seyredir. Antifosfolipid antikorların daha çok protein C ile etkileşime girerek, edinsel APC direncine neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, endotelden prostasiklin ve tPA salınımını da etkilediği sanılmaktadır. Bu antikorlar kollajen doku hastalığı, kanser, enfeksiyonlar ve bazı ilaçlara bağlı olarak ortaya çıktıklarında sekonder antifosfolipid antikor sendromundan söz edilir. Primer antifosfolipid sendromu klinik olarak 4 tipe ayrılmakta olup bunlar; DVT ve akciğer embolisi ile seyrediyorsa tip I, koroner, aort ve periferik arterlerde trombozla seyrediyorsa tip II, retinal ve beyin damarlarında tromboz ve geçici iskemik ataklarla seyrediyorsa

tip III ve bu üç tipin kombinasyonları şeklinde seyrediyorsa tip IV olarak bilinir. Antifosfolipid antikorlar ve APC direnci trombotik hastalarda en sık rastlanan defektlerdir. Bu defektlerin her ikisi de APC'ye cevapta bir yetersizliğe neden olabilir. Bununla beraber genetik olarak APC direncine yatkın kişilerde, koagülasyon proteinlerinin fosfolipid yüzeyle etkileşimini önleyen APS antikorlarının koruyucu rolü göz önüne alınmalıdır.

Oral kontraseptifler ve diğer hormonal steroidler: Önceki yıllarda kullanılan yüksek östrojen miktarları içeren (100 mcgr ve üzeri) oral kontraseptiflerin (OKS) içindeki östrojen miktarları tromboz riskini azaltmak için düşürülmüştür (20). Son yıllarda yapılan bir çalışmada oral kontraseptif kullananlarda tromboz riskinin 4.2 kat arttığı tespit edilmiştir. 30 mg etinil östrodiol ve 50 mg etinilestroidol içeren OKS'lerde risk aynı bulunmuştur. Düşük östrojen düzeyi ile venöz tromboz riski azalırsa da tromboz riski hala vardır ve bu durum trombozda çok dramatik bir düşme sağlamamıştır (21). Östrojen içeriği 1 mg östradiol'e eşit olan OKS'lerde venöz tromboz riski 2.1 ile 3.6 kat arasında değişmektedir (22).

Oral kontraseptifler özellikle genç kadınlar tarafından kullanıldığı için tromboz riski relatif olarak düşük olup yaklaşık 1-4/10000 kadın/yıldır. Bunlar çok kullanıldığı için yine de genç kadınlarda trombozun en önemli nedenidir (23). OKS'lerdeki sadece östrojenler tromboz riski oluşturmazlar. Ayrıca III jenerasyon progesteronlar (desogestral, gestradene), II jenerasyon progesteronlara göre (Levonorgestrel) venöz tromboz riskini 2 kat arttırmaktadır (24).

Hamilelik ve Puerperium: Hamilelikte tromboz riski 1000 kadında 0.13 ile 0.7 arasında bulunmuştur. Puerperimda, tromboz riski hamilelikten daha yüksek olup doğum yapmış 1000 kadında risk 2.3 ile 6.2 oranındadır. Doğum sonrası dönemde tromboz riski hamilelik dönemine göre 20-30 kat daha fazladır (25).

Cerrahi ve Travma: Özellikle ortopedi ve beyin cerrahisi operasyonlarından sonra tromboz riski oldukça artmıştır. Kalça ve diz travmalarında sonra tromboz riski %30-50 arasındadır. Batın, jinekolojik ve ürolojik operasyonlarda tromboz riski yine %40'lara kadar çıkmaktadır(26).

Maliginite ve diğer hastalıklar: Özellikle musin üreten adenokanserlerde risk çok daha yüksektir. Kanser vakalarının %19'unda tromboz olduğu tespit edilmiştir. Tromboz riskini arttıran diğer durumlar; immobilité, paralizili hastalar, kardiyak hastalar, myeloproliferatif hastalığı olanlardır (27).

Gen-Gen Etkileşimleri

Aynı gendeki çift defekt gen-gen etkileşimi olarak tanımlanır. Homozigot Protein-C eksikliği olan hastalarda Protein-C aktivitesi yok veya çok azdır, tromboz eğilimi çok yüksektir ve özellikle doğumdan çok kısa bir süre sonra tromboza bağlı ağır purpura gelişir. Homozigot Protein-S yetersizlikleri son derece seyrek ve genellikle homozigot Protein-C yetersizlikleri ile birlikte. Antitrombin III yetersizliği ile birlikte ender olarak görülür, genellikle hayatla bağdaşmaz ve doğumdan 3 hafta sonra ölürlür (28). Antitrombin tip II heparin bağlanma yeri yetersizliğinde ise sadece homozigot olanlarda tromboz riski artmıştır. Homozigot F V Leidene sahip semptomatik hastaların çoğu kadın olup bunlarda OKS'ların kullanımı ile risk 90 kat artar. Bu risk homozigot FV Leidenli erkeklerde ve OKS kullanmayan kadınlarda daha azdır (29,30).

Kombine genetik defektler: Kombine Protein-C, Protein-S ve antitrombin III eksikliği tanımlanmışsa da oldukça nadirdir (31). Bununla beraber, F V Leiden'in Protein-C, Protein-S ve Antitrombin III ile birlikte eksiklikleri daha sıktır. Kombine defektlerde tromboz riski çok daha fazla olmaktadır (32). Trombofilik ailelerde F V Leiden ve Protein-C eksikliği birlikte olabilir ve bu durumda tromboz riski oldukça artar. Tromboz riski sadece protein-C yetmezliğinde %31, F.V Leiden olgularında %13 ve her ikisinin birlikte olduğu olgularda ise %73 oranda bulunmuştur (33).

Hiperhomosisteinemi ile FV Leiden arasında trombotik risk açısından güçlü bir etkileşim vardır(34). Tam aydınlatılmamış olmasına rağmen her ikisi de birbirine sinerjistik etki göstermektedir (35,36). F V Leiden ile OKS'ler arasında da gizli bir etkileşim vardır. F V Leidenli olgularda risk 6.9 iken, her ikisinin birlikte olduğu olgularda ise risk 34.7 tür (37). Hamilelik ve puerperium da antitrombin III eksikliği en yüksek riske sahip olanıdır. Protein-S eksikliği hamilelik dönemi boyunca trombotik risk yönünden artış eğilimi

göstermemektedir (38). F V Leiden anormalliği ve antifosfolipid sendromun beraber olduğu olgularda trombotik risk oldukça yüksektir (39). Tromboz anamnezi olan 78 kadında yapılan bir çalışma sonuçlarına göre, anti-kardiyolipin antikorlar, lupus antikoagulanları ve APC rezistansı arasında güçlü bir sinerjistik etki görülmekte ve tromboz riski %22'lere ulaşmaktadır (40). Her ikisinin birlikte olduğu durumlarda risk 5 kat artmıştır ki, bu da bize sinerjistik bir etkinin varlığını gösterir (41). Protein-S, Protein-C yetmezliği veya antitrombin III yetersizliği olanlarda cerrahiden sonra trombotik komplikasyonlar %20'nin üzerine çıkmaktadır. Özellikle venöz tromboz açısından cerrahi başlı başına bir risk faktörü oluşturmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ridker PM, Hennekes CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thrombosis. *Circulation* 1997; 95:1777-82.
2. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocystein and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 125:265-9.
3. Reitsma PH, Bernardi F, Doig RG, et al. Protein C deficiency: A database of mutations, 1995 update. *Thromb Haemost* 1995; 73:876-89.
4. Koster T, Rosendaal F, Briet E, et al. Protein C deficiency in a controlled series of unselected outpatients: An infrequent but clear risk factor for venous thrombosis (Leiden Thrombophilia Study). *Blood* 1995; 85:2756-61.
5. Zöller B, Garcia P, Dahlback B. Evaluation of the relationship between protein S and C4b-binding protein isoforms in hereditary protein S deficiency demonstrating type I and type III deficiencies to be phenotypic variants of the same genetic disease. *Blood* 1995; 85:3524-31.
6. Aiach M, Gandrille S, Emmerich J. A review of mutations causing deficiencies of antithrombin, protein C and protein S. *Thromb Haemost* 1995; 74:81-9.
7. Allart CF, Briet E. Familial venous thrombophilia. *Thromb Haemost* 1994; 349-1360.
8. Lane DA, Olds RJ, Thein SL. Antithrombin III: Summary of first database update. *Nucleic Acids Res* 1994; 22:3556-9.
9. Tait RC, Walker ID, Perry DJ, et al. Prevalence of antithrombin deficiency in the healthy population. *Br J Haematol* 1994; 87:106-12.
10. Kalafatis M, Haley PE, Lu D, et al. Proteolytic events that regulate factor V activity in whole plasma from normal and activated protein C resistant individuals during clotting. *Blood* 1996; 87:4695-07.
11. Bom JG, Bots ML, Haverkate F, et al. Reduced response to APC is associated with increased risk for cerebrovascular disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:265-9.

12. Fermo I, D'Angelo SV, Paroni R, et al. Prevalence of moderate hyperhomocysteinemia in patients with early-onset venous and arterial occlusive disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:747-53.
13. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88:3698-703.
14. Den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, et al. Is hyperhomocysteinemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345:882-5.
15. Ankri A, Chadeaux V, Kara Mostefa A, et al. Does the prevalent mutation 677T in the MTHF reductase gene contribute to hyperhomocysteinemia related to vascular disease? *Blood* 1996; 88:169.
16. Kluijtmans LA, Den Heijer M, Reitsma PH, et al. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase and factor V Leiden in the risk of deep-vein thrombosis. *New Eng J Med* 1997; 335:432-8.
17. Den Heijer M, Koster T, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:759-62.
18. Koster T, Blann AD, Briet E, et al. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345:152-5.
19. O'Donnell J, Tuddenham EGD, Manning R, et al. High prevalence of elevated FVIII levels in patients referred for thrombophilia screening is due to increased synthesis independent of the acute phase reaction. *Blood* 1996; 88:470.
20. World Health Organization: Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives. *Lancet* 1995; 346:1575-82.
21. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third-generation progestagen. *Lancet* 1995; 346:1593-6.
22. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348:977-80.
23. Vandenbroucke JP, Koster T, Briet E, et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. *Lancet* 1994; 344:1453-7.
24. Spitzer WO, Lewis MA, Heinemann LA, et al. Third generation oral contraceptives and risk of venous thromboembolic disorders. *Br Med J* 1996; 312:83-8.
25. Koster T. Deep-vein thrombosis. A population-based case-control study: Leiden-vein thrombophilia study. Thesis, Leiden, Rijksuniversiteit Leiden, 1995.
26. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl Med* 1994; 331:1601-06.
27. Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, et al. A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; 232:155-60.
28. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroucke JP, et al. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden. *Blood* 1995; 85:1504-8.
29. Rees MM, Rodgers GM. Homocysteinemia: Association of a metabolic disorder with vascular disease and thrombosis. *Thrombosis Res* 1993; 71:337-59.
30. Engbertsen AM, Franken DG, Boers GHJ, et al. Thermolabile 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a cause of mild hyperhomocysteinemia. *Am J Hum Genet* 1995; 56:142-50.
31. Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, et al. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. *Blood* 1994; 84:1031-5.
32. Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, et al. Molecular basis of protein S deficiency in three families also showing independent inheritance of factor V Leiden. *Blood* 1996; 88:1700-07.
33. Boven HH, Reitsma PH, Rosendaal FR, et al. Factor V Leiden (FV R506Q) in families with inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost* 1996; 75:417-21.
34. Mandel H, Brenner B, Berant M, et al. Coexistence of hereditary homocystinuria and factor V Leiden-Effect on thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:763-8.
35. Quere I, Lamarti H. Thrombophilia, homocystinuria and mutation of the factor V gene. *N Engl J Med* 1996; 335:289.
36. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and risks of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 96:1928.
37. Papinger I, Schneider B, and GTH study group: Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III, protein C and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994; 71:548-52.
38. De Stefano V, Leone G, Mastrangelo S, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin II, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1995; 74:793-4.
39. Dizon TD, Hutchison C, Silver F, et al. The FV Leiden mutation which predisposes to thrombosis is not common in patient with anti phospholipid syndrome. *Thromb Haemost* 1995; 74:1029-31.
40. Simantou R, Lo SK, Salmon JE, et al. FV Leiden increases the risk of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 1996; 84:883-6.
41. Melnyk A, Theriault R, Andreeff M, et al. Factor V Leiden and the risk of thrombosis in patients with solid tumors: A prospective case-control study. *Blood* 1996; 88:176.